

Recomendações Sobre a Vacinação Contra o *Papiloma Vírus Humano* no Género Masculino

Recommendations on Vaccination Against Human *Papillomavirus* in Males

Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Acta Pediatr Port 2018;49:208-13
DOI: 10.21069/APP.2018.14090

Resumo

Este trabalho sobre a vacinação contra papiloma vírus humano no género masculino é o segundo de uma série de cinco, que compõem as recomendações da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediatria e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, atualizadas em 2018, para vacinas não incluídas no programa nacional de vacinação. Os restantes quatro trabalhos, publicados ou a publicar também na Acta Pediátrica Portuguesa abordam as vacinas contra *Neisseria meningitidis*, contra rotavírus, contra a varicela e contra o vírus da hepatite A.

Palavras-chave: Criança; Infecções por Papillomavirus/prevenção e controlo; Masculino; Portugal; Vacinação; Vacinas contra Papillomavirus

Abstract

This paper on vaccination against human *papillomavirus* in males is the second of a series of five on the recommendations of the Vaccine Committee of the Portuguese Society of Paediatric Infectious Diseases and the Portuguese Society of Paediatrics, updated in 2018, for vaccines not included in the Portuguese national vaccination programme. The other four papers, also published or to be published in Acta Pediátrica Portuguesa, discuss the recommendations for vaccination against *Neisseria meningitidis*, *rotavirus*, varicella and hepatitis A virus.

Keywords: Child; Male; Papillomavirus Infections/prevention & control; Papillomavirus Vaccines; Portugal; Vaccination

Introdução

Papiloma vírus humano (HPV) é responsável, em todo o mundo e em ambos os géneros, por lesões benignas e malignas sendo, atualmente, considerado o segundo carcinogéneo mais importante, logo a seguir ao tabaco.¹ Está associado a 4,5% dos cancro em todo o mundo (8,6% na mulher e 0,8% no homem), sendo estimados

cerca de 630 000 novos casos por ano.²

Estão descritos mais de 130 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infetam preferencialmente os órgãos genitais e as áreas perianais.^{3,4} Os HPV anogenitais foram divididos em dois grupos, o primeiro, associado ao desenvolvimento do cancro anogenital, cabeça e pescoço, pelo que foi denominado de alto risco (HPV 16, 18) e o segundo, com baixo potencial oncogénico, que causa doença benigna, nomeadamente condilomas genitais (90%), papilomatose respiratória recorrente (100%), lesões de baixo grau do colo uterino e anais, que foi denominado de baixo risco (HPV 6, 11).^{5,6} Infeta a pele e mucosas, com transmissão preferencialmente por via sexual e com uma taxa de transmissibilidade muito alta.⁷ Um ano após o início da atividade sexual, quatro em cada 10 mulheres são HPV positivas e dois anos após o seu início, seis em cada 10. Estima-se que 80% da população mundial tenha um episódio de infeção por HPV ao longo da vida.⁸ A origem vírica do cancro do colo do útero está solidamente estabelecida.^{9,10} Para além disso, é o fator causal de 88% dos cancros do canal anal, 70% dos cancros da vagina, 50% dos cancros do pénis, 43% dos cancros da vulva, 25,6 % dos cancros da orofaringe.^{2,11} As verrugas genitais são causadas em mais de 90% dos casos por HPV 6 e 11, não existindo diferenças entre sexos. Uma em cada 10 pessoas sexualmente ativas vai apresentar um episódio de verrugas genitais ao longo da vida.^{12,13}

Correspondência

Lúis Varandas
lvarandas@gmail.com
Hospital Dona Estefânia, R. Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal
Recebido: 08/02/2018 | Aceite: 09/02/2018

Epidemiologia e carga da doença por HPV no género masculino

A infeção por HPV é responsável por uma carga de doença significativa no homem. Os dados sobre prevalência e história natural da infeção por HPV neste género indicam que a incidência média acumulada ao longo da vida, em heterossexuais entre os 18 e os 44 anos, oscila entre os 56%-65%, dos quais 26%-50% são HPV de alto risco.^{14,15} A incidência mantém-se constante ao longo dos anos, ao contrário da mulher, em que há uma redução a partir dos 30 anos. Os homossexuais e bissexuais têm prevalências mais altas. A duração média da infeção é de 4-5 meses, sendo igual para os vírus de alto e baixo risco.^{14,15} Por outro lado, foi demonstrada uma baixa taxa de seroconversão após uma infeção natural por HPV, independentemente do local de infeção. Este facto, associado à ausência de proteção contra a infeção, mesmo nos casos que seroconvertem, aumenta a suscetibilidade para infeções recorrentes, especialmente pelo tipo 16, que é causa de cancro anais, da orofaringe e do pénis.^{16,17} Um estudo recente refere que existe uma probabilidade 20 vezes superior de reinfeção no primeiro ano e 14 vezes superior nos primeiros dois anos após primoinfeção por HPV 16.¹⁸

O epitélio do pénis, sem zona de transformação como o do colo, é menos recetivo à infeção. A infeção múltipla e a localização no sulco balano-prepucial são variáveis ligadas positivamente à persistência de infeção.^{14,15} Num estudo prospetivo que envolveu 1159 homens dos 18 aos 70 anos, VIH (vírus da imunodeficiência humana) negativos, oriundos dos Estados Unidos da América (EUA), Brasil e México avaliados durante uma média de 27,5 meses, observou-se uma taxa de incidência de 39% de novas infeções por HPV. A infeção por HPV oncogénico esteve significativamente associada a um número elevado de parceiras sexuais e de parceiros com práticas sexuais anais ao longo da vida. A prevalência global da infeção por HPV foi de 65,2% (25,7% dos casos com infeção múltipla, 26%-50% por tipos de alto risco) sendo o HPV 16 o tipo mais frequente.^{12,19}

A elevada prevalência e diversidade dos tipos de HPV parece assim estar relacionada com uma combinação de fatores, nomeadamente ausência ou baixa imunidade homóloga, reinfeções frequentes, baixa competição entre diferentes tipos e diferenças na adaptação de cada tipo a diferentes subpopulações.¹⁸

Os homens encontram-se em risco de desenvolver condilomas genitais, cancros do ânus, pénis, da cabeça e pescoço e neoplasias intraepiteliais do pénis e ânus, estimando-se na Europa que o número de novos casos por ano, associados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18, seja elevado.²⁰⁻²²

Vacinas contra HPV

Existem duas vacinas contra o HPV. Ambas são produzidas por tecnologia recombinante e compostas por partículas semelhantes aos vírus (VLP). As VLP são produzidas clonando o principal gene da cápside viral (L1) de diferentes tipos de HPV e expressas em vetores (báculo vírus - vacina bivalente, levedura - vacina quadrivalente). Estas VLP têm grande semelhança com os viriões do HPV, mas não contêm material genético, pelo que não são infecciosas nem oncogénicas. Induzem níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular. Além das VLP, que estimulam a resposta dos anticorpos, as vacinas contêm adjuvantes, com o objetivo de prolongar e aumentar a resposta imune com menor dose de antigénio e ter uma resposta imune 60 a 100 vezes superior à da infeção natural.²³

As vacinas Gardasil® (inclui os tipos 6, 11, 16 e 18) e Cervarix® (inclui os tipos 16 e 18) são imunogénicas, eficazes e têm um bom perfil de segurança e tolerabilidade.²³⁻²⁵ As reações no local da injeção, como dor ligeira e eritema, são as perturbações mais comuns e não estão documentados efeitos adversos graves.^{23,26,27}

A imunogenicidade e segurança da vacina Cervarix® foram avaliadas em dois ensaios clínicos em indivíduos do sexo masculino com idades compreendidas entre os 10 e os 18 anos. Os dados demonstraram uma imunogenicidade comparável em participantes masculinos e femininos e não houve diferenças na segurança.²⁵ Não foram realizados estudos de eficácia contra as lesões pré-malignas do ânus com Cervarix®.²⁵

Num ensaio randomizado, duplamente cego, que envolveu 4065 homens entre os 16-26 anos - 3463 heterossexuais (HM) e 602 homens que tinham sexo com outros homens (HSH) -, em que foi administrada a vacina Gardasil® 4 *versus* placebo, com um seguimento de 2,5 anos após a primeira dose da vacina, verificou-se uma eficácia de 90,4% na prevenção de condilomas genitais entre os HM e 79,0% para os HSH e de 77,5% na prevenção de lesões intraepiteliais anais de graus 2/3 em HSH. A eficácia da vacina contra a infeção persistente por HPV tipos 6, 11, 16 e 18, foi de 85,6% para os HM e 94,4% para os HSH.²⁹⁻³¹

Os nove tipos de HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) contra os quais Gardasil® 9 protege são responsáveis por, aproximadamente, 90% de todos os casos de cancro do colo do útero, 85%-90% dos cancros da vulva, 90%-95% dos cancros do ânus e 80%-85% dos cancros da vagina, associados ao HPV, em toda a Europa.²⁸

A indicação de Gardasil® 9 tem por base:

1) Imunogenicidade não-inferior à de Gardasil® 4 (tipos

6, 11, 16 e 18), em raparigas dos 9 aos 15 anos e mulheres e homens dos 16 aos 26 anos de idade;

2) Demonstração de eficácia contra infeção persistente e doença associada aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV em raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos de idade;

3) Demonstração de imunogenicidade não inferior contra os tipos de HPV de Gardasil® 9 em rapazes e raparigas dos 9 aos 15 anos e homens dos 16 aos 26 anos de idade, comparada com raparigas e mulheres dos 16 a 26 anos de idade.²⁹

Até à data, nos estudos de vigilância a decorrer em ambos os géneros com Gardasil® 9, não surgiram preocupações de segurança. As reações adversas são semelhantes às observadas com Gardasil® 4, sendo as mais frequentes, dor no local de administração, de intensidade ligeira a moderada, cefaleias e febre.²⁹ Pode ser administrada em simultâneo com outras vacinas, em locais anatómicos diferentes ou no mesmo membro, desde que distanciadas 2,5-5 cm.²⁹

Vacinação contra o HPV

A inclusão da vacina Gardasil® 4 no plano nacional de vacinação (PNV), em outubro de 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade, foi um avanço considerável numa perspetiva de saúde pública.^{32,33}

O momento ideal para a administração da vacina é antes do início da atividade sexual, isto é, antes da exposição ao HPV, altura do máximo benefício potencial. Na recente alteração do PNV, em janeiro de 2017, a vacinação contra o HPV foi antecipada para os 10 anos no sentido de conciliar com a administração da vacina contra o tétano e difteria e antecipar a idade de proteção.³⁴ O objetivo principal da vacinação é a redução significativa dos condilomas genitais e a prevenção do cancro do colo do útero e de outros cancros relacionados com HPV.^{23,35,36}

Nos 10 anos de utilização universal da vacina, em alguns países como a Austrália, Dinamarca, Suécia, Alemanha, Bélgica, EUA e Nova Zelândia, existem já dados que mostram uma drástica redução da infeção persistente, dos condilomas genitais, de lesões genitais de baixo e alto grau, demonstrando uma elevada efetividade da

vacina.³⁶⁻⁴⁵ Foi também observada uma redução importante dos condilomas genitais nos parceiros sexuais das raparigas vacinadas o que confirma a existência de imunidade de grupo.^{35,36,46,47} Estudos de impacto demonstraram que esta redução está diretamente relacionada com a taxa de cobertura vacinal nesses países e com a vacinação das raparigas antes da exposição ao vírus.

Na Austrália, sete anos após a introdução da vacina nas mulheres até aos 26 anos, com uma cobertura vacinal de 83%, observou-se uma redução significativa da incidência de novos episódios de condilomas genitais nas mulheres abaixo dos 21 anos (93%), uma redução de 81,8% nos homens heterossexuais abaixo dos 21 anos e de 51,1% nos homens entre os 21 e os 30 anos, sem declínio nos homens e mulheres acima dos 30 anos ou homens que têm sexo com homens. Observou-se também uma redução de 47,5% das lesões genitais de alto grau nas mulheres abaixo dos 21 anos.⁴⁸

Em Portugal, desde a introdução no PNV, verificaram-se valores de cobertura vacinal superiores a 85% para as várias coortes abrangidas (mesmo para a terceira dose do esquema vacinal) e, embora ainda não existam estudos sobre a efetividade, será expectável uma redução significativa na incidência de infeção pelos tipos de HPV vacinais.⁴⁹ A administração da vacina é por via intramuscular nos esquemas apresentados na Tabela 4.^{25,29}

Vacinação no género masculino

Atualmente, as duas vacinas estão aprovadas pela European Medicines Agency (EMA) e Food and Drug Administration (FDA) para administração a partir dos 9 anos de idade, independentemente do género, para a prevenção de lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina), lesões anais pré-cancerosas, cancro do colo do útero e cancro do ânus causalmente relacionados com alguns tipos oncogénicos de HPV.^{24,25} Adicionalmente, a vacina Gardasil® tem indicação na prevenção das verrugas genitais (condiloma acumulado) causalmente relacionadas com tipos específicos de HPV.²⁴

Dado a vacina quadrivalente ter demonstrado ter uma eficácia elevada e um potencial de redução de uma

Tabela 4. Esquema vacinal das vacinas contra HPV aprovado pela European Medicines Agency

Idade de início da vacinação	Número de doses recomendadas	Esquema recomendado	Intervalo mínimo entre as doses
9 - 14 anos	Duas doses	0, 5-13 meses	Cinco meses
	Esquema alternativo de três doses, se a segunda dose com intervalo cinco meses após a primeira dose	0, 2, 6 meses	Um mês entre a primeira e a segunda dose
≥ 15 anos	Esquema de três doses	0, 2, 6 meses	Três meses entre a segunda e a terceira dose

proporção significativa de doenças que afetam o género masculino, razões de ordem de saúde pública e ética levaram a que 16 países, incluindo os EUA, Canadá, Austrália, Áustria, Itália, emitissem recomendações oficiais para a vacinação universal contra HPV.⁵⁰⁻⁵⁷ Os cinco tipos adicionais de HPV incluídos na vacina Gardasil® 9 não estão diretamente implicados nos cancros associados ao género masculino, pelo que não existe um benefício adicional nos rapazes já vacinados com Gardasil® 4 fazerem novo esquema com Gardasil® 9.²¹

O racional para a vacinação dos rapazes baseia-se nos seguintes factos:

1. A carga da doença por HPV é relevante no género masculino. Os homens encontram-se em risco de desenvolver condilomas genitais, cancros do ânus, do pénis, da cabeça e pescoço e neoplasias intraepiteliais do pénis e ânus, estimando-se que na Europa seja elevado o número de novos casos/ano, associados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18;
2. Não existe rastreio implementado para a prevenção de cancro associado ao HPV no género masculino, pelo que a forma de reduzir individualmente o risco de doença, para além da proteção indireta, é através da vacinação;
3. Os homens beneficiam da imunidade de grupo se a taxa de cobertura nas raparigas for muito elevada. No entanto, numa era de globalização em que existe circulação frequente entre países, o contacto sexual com raparigas de zonas de baixa cobertura vacinal ou onde a vacina não é utilizada, podem colocar em risco os não vacinados;
4. Os homens que têm sexo com homens não beneficiam, de forma significativa, de uma vacina incluída no PNV dirigida apenas ao género feminino;
5. A vacina nonavalente demonstrou imunogenicidade e eficácia elevada na redução de verrugas genitais e lesões precursoras de cancros genitais e anais em ambos os sexos, o que pressupõe um potencial de redução de uma proporção significativa de doenças que afetam o homem; dado o elevado risco de reinfeção poderá existir benefício na vacinação de indivíduos previamente infetados;
6. A vacina tem um bom perfil de segurança.

Recomendação

A Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria recomenda a administração da vacina Gardasil® 9, a título individual, aos adolescentes do género masculino como forma de prevenir as lesões associadas ao HPV.

Constituição da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria:

Catarina Gouveia

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Diana Moreira

Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Fernanda Rodrigues

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Filipa Prata

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Luís Varandas

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

NOVA Medical School | Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Conflitos de Interesse

Catarina Gouveia

Participação em simpósios, com honorários, organizados pela MSD e Pfizer. Apoios para participação em congressos por GSK, Pfizer, Sanofi-MSD.

Diana Moreira

Participação em simpósios, sem honorários, organizados pela GSK. Apoios para participação em congressos pela Pfizer, GSK, Sanofi-MSD.

Fernanda Rodrigues

Participação em simpósios organizados pela MSD e Pfizer, com honorários pagos à Associação de Saúde Infantil de Coimbra (ASIC). Apoios a projetos de investigação pela Pfizer.

Filipa Prata

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados por Gilead, MSD, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD. Apoios para participação em congressos pela Gilead, GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD.

Luís Varandas

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados pela GSK, Pfizer, Sanofi-MSD. Apoios para participação em congressos pela GSK, Pfizer, MSD e Sanofi.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências

- Catalan Institute of Oncology, International Agency for Research on Cancer. HPV information centre [consultado em 30 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://www.hpv-centre.net/>
- Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664-70.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50.
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70-9.
- Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24:S35-41.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24:S52-61.
- Baseman JG, Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;S16-24.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
- Bosch FX, Lorincz A, Munõz N, Meijer CJ, Shah KV. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. ICO information centre on HPV and cancer (HPV information centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary report 27 July 2017 [consultado em 30 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
- Kjaer, SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: A study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007;196:1447-54.
- McMillan, A. The management of difficult anogenital warts. *Sex Transm Infect* 1999;75:192-4.
- Palesfsky, JM. Human papillomavirus, related disease in men: Not just a women's issue. *J Adolesc Health* 2010;46:S12-9.
- Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): A cohort study. *Lancet* 2011;377:932-40.
- Edelstein ZR, arter JJ, Garg R, Winer RL, Feng Q, Gallo-way DA, et al. Serum antibody response following genital a9 human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis* 2011;204:209-16.
- Giuliano AR, Viscidi R, Torres BN, Ingles DJ, Sudenga SL, Villa LL, et al. Seroconversion following anal and genital HPV infections in men: The HIM study. *Papillomavirus Res* 2015;1:109-15.
- Ranjeva S, Baskerville E, Dukic V, Villa L, Lazcano-Ponce E, Giuliano A, et al. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:13573-8.
- Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2036-43.
- Hartwing S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: A review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
- Hebnes JB, Olesen TB, Duun-Henriksen AK, Munk C, Norrild B, Kjaer SK. Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: Systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014;11:2630-44.
- Canepa P, Orsi A, Martini M, Icardi G. HPV related diseases in men. *J Prev Med Hyg* 2013;54:61-70.
- Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Vacinas contra o HPV [consultado em 30 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/notcias-da-spg/consenso-vacinas-contr-o-hpv.html>
- Gardasil. Resumo das características do medicamento [consultado em 30 de novembro de 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf
- Cervarix. Resumo das características do medicamento [consultado em 30 de novembro de 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV) vaccine safety. [consultado em 30 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/index.html>
- Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann* 2004;33:599-606.
- Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 2012;7:38.
- Gardasil 9. Resumo das características do medicamento [consultado em 30 de novembro de 2017]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150610131761/anx_131761_pt.pdf
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al. HPV Vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*

- 2011;365:1576-85.
32. Direção-Geral da Saúde, Comissão Técnica de Vacinação. Vacinação contra infeções por vírus do papiloma humano (HPV). Lisboa: DGS; 2008.
33. Ministério da Saúde. Despacho nº. 8378/2008, Diário da República. 1ª. série, Nº. 57. 20 de março de 2008.
34. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional de vacinação. Lisboa: DGS; 2017.
35. Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines* 2015;3:3-12.
36. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis* 2016;63:519-27.
37. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
38. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: A repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:958-66.
39. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: An analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health* 2012;102:833-5.
40. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination programme. *Sex Transm Dis* 2013;40:130-5.
41. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: Nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis* 2013;57:929-34.
42. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: Potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health* 2013;103:1428-35.
43. Mikołajczyk RT, Kraut AA, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany—an ecologic study. *Sex Transm Dis* 2013;40:28-31.
44. Deléré Y, Renschmidt C, Leuschner J, Schuster M, Fesefeld M, Schneider A, et al. Human papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: A population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis* 2014;14:87.
45. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: A Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:469-74.
46. Bollerup S, Aldur-Felskov B, Blomberg M, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the Danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238-42.
47. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565-80.
48. McCormack, PL. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): A review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs* 2014;74:1253-83.
49. Direção-Geral da Saúde, Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde, Direção de Serviços de Informação e Análise. A vacinação contra o vírus do papiloma humano (HPV) em Portugal. *Bol Vacin* 2014;8:1-4.
50. Centers for Disease Control and Prevention. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:630-2.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1705-8.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE) for HPV vaccine for males. [consultado em 30 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/hpv-vac-males.html>
53. Markowitz LE, Dunne EF, Saraya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:1-34.
54. National Advisory Committee on Immunization. Update on human papillomavirus (HPV) vaccines. *CCDR* 2012;38:1-62.
55. Georgousakis M, Jayasinghe S, Brotherton J, Gilroy N, Chiu C, Macartney K. Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:627-34.
56. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook. 10th ed. Canberra: Australian Government Department of Health; 2017.
57. European Centre for Disease Prevention and Control. HPV vaccination in EU countries: Review of new evidence [consultado em 30 de novembro de 2017]. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/hpv-vaccination-eu-countries-review-new-evidence>